

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anela Martić

**Najčešći komorbiditeti u bolesnika sa
zatajivanjem srca**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Anela Martić

**Najčešći komorbiditeti u bolesnika sa
zatajivanjem srca**

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2017

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom dr. sc. Ksenije Kranjčević, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Sadržaj

SAŽETAK / SUMMARY

1. UVOD

1.1.Zatajivanje srca.....	1
1.2.Epidemiologija.....	2
1.3.Etiologija i patofiziologija.....	3
1.4.Klinička slika.....	4
1.5.Dijagnoza.....	6
1.6.Liječenje.....	8
1.7.Prevenција i prognoza.....	9

2. CILJ.....11

3. METODA.....11

4. RASPRAVA.....11

4.1.Zatajivanje srca i kronična opstruktivna plućna bolest.....	12
4.2.Zatajivanje srca i bubrežna bolest.....	16
4.3.Zatajivanje srca i hipertenzija.....	20
4.4.Zatajivanje srca i šećerna bolest.....	22
4.5.Zatajivanje srca i anemija.....	25

5. ZAKLJUČAK.....29

6. ZAHVALA.....30

7. LITERATURA.....31

8. ŽIVOTOPIS..... 39

NAJČEŠĆI KOMORBIDITETI U BOLESNIKA SA ZATAJIVANJEM SRCA

ANELA MARTIĆ

SAŽETAK

Zatajivanje srca definira se kao klinički sindrom karakteriziran tipičnim simptomima (zaduha, slabost, umor) i fizikalnim nalazom (bilateralnim edemom potkoljenica, auskultatorno plućnim krepitacijama, povećanim jugularnim venskim tlakom), a koji se javljaju kao posljedica strukturnog i/ili funkcionalnog poremećaja srca koji za posljedicu ima smanjenu istisnu frakciju i/ili povećane tlakove punjenja lijevog ventrikula tijekom odmora ili tjelesnog napora. Procjenjuje se da od zatajivanja srca boluje 1-2% odrasle populacije u razvijenim zemljama uz porast na više od 10% u osoba starijih od 70 godina. Najčeći uzroci zatajivanja srca su ishemijska bolest srca, idiopatska dilatativna kardiomiopatija, hipertenzija i bolest srčanih zalistaka.

Prisutnost komorbiditeta u oboljelih sa zatajivanjem srca je od velike važnosti obzirom da otežavaju dijagnostički i terapijski proces, pogoršavaju simptome i kvalitetu života te doprinose višim stopama hospitalizacije i mortaliteta. Aktualne smjernice Europskog kardiološkog društva ukazuju na to mijenja li prisutnost zatajivanja srca u ovih bolesnika način na koji se komorbiditeti inače liječe, obzirom da liječenje može pogoršati osnovnu bolest. Stoga pravovremeno prepoznavanje i pravilno liječenje komorbiditeta ima ključnu ulogu u sveobuhvatnom pristupu ovim bolesnicima.

Ključne riječi: zatajivanje srca, komorbiditeti, kronična opstruktivna plućna bolest, bubrežna bolest, hipertenzija, šećerna bolest, anemija

MOST COMMON COMORBIDITIES IN HEART FAILURE PATIENTS

ANELA MARTIĆ

SUMMARY

Heart failure is a clinical syndrome characterized by typical symptoms (breathlessness, weakness, fatigue), that may be accompanied by signs (bilateral leg edema, pulmonary crackles, elevated jugular venous pressure), caused by a structural and/or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and / or elevated intracardiac pressures at rest or during stress. Approximately 1-2% of the adult population in developed countries suffers from this condition, rising to more than 10% among people over 70 years of age. The most common causes of heart failure include the following: ischemic heart disease, idiopathic dilated cardiomyopathy, hypertension and valvular heart disease.

Comorbidities are of great importance in heart failure, since they interfere with the diagnostic and therapeutic process, aggravate symptoms and impair quality of life, contributing to higher hospitalization and mortality rates. The current European Society of Cardiology (ESC) guidelines suggest if the presence of heart failure should change the way a comorbidity would normally be treated, because treating may aggravate the underlying disease. Therefore, timely diagnosis and proper treatment play a crucial role in a comprehensive approach to these patients.

Keywords: heart failure, comorbidities, chronic obstructive pulmonary disease, kidney disease, hypertension, diabetes, anemia

1. UVOD

1.1.Zatajivanje srca

Zatajivanje srca definira se kao klinički sindrom karakteriziran tipičnim simptomima (zaduha i umor) i fizikalnim nalazom (bilateralnim edemom potkoljenica, auskultatorno vlažnim hropcima, povećanim jugularnim venskim tlakom), a koji se javljaju kao posljedica strukturnog i/ili funkcionalnog poremećaja srca koji za posljedicu ima smanjenu istisnu frakciju i/ili povećane tlakove punjenja lijevog ventrikula tijekom odmora ili tjelesnog napora (Ponikowski, Voors i sur. 2016). Česti je uzrok hospitalizacija i predstavlja tešku kroničnu progresivnu bolest. Tijekom posljednjih 30 godina pomaci u liječenju poboljšali su sveukupno preživljenje te smanjili učestalost bolničkog liječenja u bolesnika sa zatajivanjem srca. Rezultati *engl.* “European Society of Cardiology – Heart Failure pilot study“ istraživanja pokazali su da je tijekom 12 mjeseci praćenja, zatajivanje srca bilo uzrok 44% bolničkog liječenja uz stopu mortaliteta od 17% (Maggioni, Dahlstrom i sur. 2013).

Zatajivanje srca može biti prikriveno (latentno), kada su kompenzacijski mehanizmi samog srca dostatni da zadovolje potrebe organizma u mirovanju. Kako bolest napreduje, tako i sama kompenzacija postaje nedovoljna čak i u mirovanju, te zatajivanje srca prelazi u klinički manifestni stadij. Zatajivanje srca se može podijeliti i na sistoličko i dijastoličko, te akutno i kronično. Sistoličko zatajivanje se očituje normalnim ili sniženim arterijskim tlakom te sniženom ejeckijskom frakcijom, za razliku od dijastoličkog, gdje nalazimo sistemnu hipertenziju, uz normalnu ili čak povišenu ejeckijsku frakciju. U podlozi akutnog zatajivanja najčešće su nagli događaji poput masivnog infarkta miokarda ili rupture papilarnog mišića. U kliničkoj slici se stoga razvija kardiogeni šok sa zastojem u sistemnim venama. S druge strane, kod kroničnog–zatajivanja srca, tijekom same bolesti je postupno, sa progresijom i pojavom simptoma plućne i sistemske kongestije (Vrhovac i sur. 2008).

Složenost skrbi za ovu skupinu bolesnika čini implementaciju temeljnih kompetencija obiteljskog liječnika neizostavnom u planiranju i provođenju programirane skrbi ovih bolesnika. „Obiteljska medicina je akademska i znanstvena disciplina koja ima vlastitu edukaciju, istraživanja, na dokazima temeljeno kliničko djelovanje, te kliničku specijalizaciju koja je usmjerena na primarnu zdravstvenu zaštitu“ (Katić, Švab 2013).

1.2.Epidemiologija

Starenje populacije i produženje životnog vijeka kardioloških bolesnika dovelo je do porasta prevalencije zatajivanja srca. Prevalencija srčanog zatajivanja ovisi o primijenjenoj definiciji, ali se procjenjuje da iznosi oko 1-2% odrasle populacije u razvijenim zemljama, te raste iznad 10% u starijih od 70 godina. Istraživanje van Rieta pokazalo je da jedna od šest osoba koja se javi liječniku obiteljske medicine uslijed nedostatka zraka boluje od zatajivanja srca (van Riet, Hoes, Limburg 2014). Rezultati jedne od najpoznatijih kohortnih istraživanja, *engl.* „Framingham Heart Study“ pokazali su da je prevalencija zatajivanja srca u muškaraca dobi od 50 do 59 godina 8 /1000, a u dobnoj skupini muškaraca od 80 do 89 godina 66 /1000 (Ramachandran,Wilson 2016).

Zatajivanje srca predstavlja globalni zdravstveni problem te značajan socioekonomski teret uslijed učestalih i dugotrajnih hospitalizacija (Rajadurai,Tse 2017). Ova pandemija rezultira s više od milijun hospitalizacija godišnje, kako u SAD-u, tako i u Europi (Ambrosy,Fonarow 2014). Od ukupnog broja oboljelih, udio bolesnika s očuvanom istisnom frakcijom kontinuirano raste te bi u budućnosti mogao premašiti broj bolesnika sa sniženom istisnom frakcijom. Bitno je istaknuti i visoku prevalenciju kardioloških i nekardioloških komorbiditeta među ovim bolesnicima. Primjerice, njih 40-70 % boluje od hipertenzije i atrijske fibrilacije, a

više od jedne trećine bolesnika ima i šećernu, kroničnu bubrežnu ili kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (Ambrosy, Fonarow 2014).

1.3. Etiologija i patofiziologija

Brojni su čimbenici rizika koji dovode do obolijevanja od zatajivanja srca. Neki od njih posljedica su poremećaja same strukture srca, poput onih vezanih za perikard, miokard, endokard i srčane zalistke, ali mogu biti i posljedica poremećaja metabolizma i vaskularnog sustava. Najčešći uzroci zatajivanja srca sa sniženom istisnom frakcijom su koronarna ishemijska bolest srca, idiopatska dilatativna kardiomiopatija, hipertenzija i valvularna bolest. Učinkovito liječenje hipertenzije pridonijelo je činjenici da povišeni krvni tlak više nije glavni uzrok sistoličke disfunkcije, kao što je bio slučaj u prošlosti.

Kada govorimo o zatajivanju srca s očuvanom istisnom frakcijom, ono je najčešće uzrokovano hipertenzijom, ishemičnom bolesti srca, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom te restriktivnom kardiomiopatijom (Colucci, Gottlieb, Yeon 2016).

Glavne predisponirajuće čimbenike za razvoj zatajivanja srca vrlo dobro prikazuju rezultati Nacionalnog istraživanja zdravlja i prehrane provedenog u SAD-u, koje je uključivalo 13 643 muškaraca i žena praćenih tijekom razdoblja od 19 godina, a koji kao najčešće čimbenike rizika navode koronarnu srčanu bolest ($RR=8.1$), dijabetes ($RR=1.9$), pušenje ($RR=1.6$), valvularnu srčanu bolest ($RR=1.5$), hipertenziju ($RR=1.4$) i pretilost ($RR=1.3$) (Ramachandran, Wilson 2016).

Bez obzira na samu etiologiju zatajivanja srca, patofiziološki mehanizam je u osnovi isti. Uvijek se temelji na pokretanju različitih kompenzatornih mehanizama kao pokušaja da se održi adekvatna funkcija srca kao pumpe. Primjerice, povećava se učinak srčanog rada putem Frank-Starlingova mehanizma, remodeliranjem dolazi do hipertrofije miokarda, a

aktiviranjem neurohumoralne osi renin – angiotenzin – aldosteron nastoji se održati dostatna tkivna perfuzija. U konačnici svi ovi kompenzatorni mehanizmi zapravo postaju dijelom začaranog kruga koji pogoršava postojeće stanje i dovodi do progresije same bolesti. Upravo zato, danas se sve više pažnje posvećuje razumijevanju tih mehanizama te razvoju terapijske strategije koja bi direktno interferirala s njihovim djelovanjem (poput supresije hiperreaktivnog hormonalnog sustava uz poticanje diureze te kirurškog ventrikularnog remodeliranja) (Kemp, Conte 2012).

1.4.Klinička slika

Simptome zatajivanja srca možemo podijeliti u tipične i manje tipične. U tipične ubrajamo dispneju (nedostatak zraka), ortopneju, paroksizmalnu noćnu dispneju, smanjenu toleranciju tjelesnog napora, slabost, umor i oticanje zglobova. Manje tipični simptomi uključuju: noćni kašalj, „wheezing“ (zvučni fenomen zviždanja koji se javlja tijekom ekspiratorne faze disanja), osjećaj nadutosti, gubitak apetita, smetenost (osobito među starijim bolesnicima), depresiju, palpitacije, vrtoglavicu i sinkopu (Ponikowski, Voors i sur. 2016). Dispneja (zaduha) je temeljni simptom koji značajno utječe na funkcionalni kapacitet i kvalitetu života bolesnika. Subjektivni osjećaj nedostatka zraka proizlazi iz kongestije u plućnim venama i kapilarama. Porast tlaka u plućnim krvnim žilama dovodi do ekstrasvazacije tekućine u intersticijski prostor i alveole tako da se u konačnici razvija plućni edem. Stoga je i terapija dispneje prije svega usmjerena na reduciranje plućne kongestije (Kupper, Bonhof 2016).

Ortopneja je vrsta dispneje koja se javlja u ležećem položaju, a uslijed redistribucije tekućine iz donjih ekstremiteta i abdomena u prsni koš, pa takvi bolesnici tipično sjede u krevetu podupirući se s više jastuka. Paroksizmalna noćna dispneja označava teške napade dispneje praćene strahom i anksioznošću koji bolesnika bude iz sna. Za razliku od ortopneje koja donekle reagira na promjenu položaja, ovakvi paroksizmalni napadi se ne mogu ublažiti uspravljanjem budući da je u većini slučajeva već duže prisutan intersticijski edem i smanjena rastezljivost plućnog tkiva, a osim toga i simpatički sustav je tijekom noći hiporeaktivan što dodatno pogoršava funkciju lijeve klijetke. Osjećaj umora se javlja uslijed hipoperfuzije skeletne muskulature i pojačanog anaerobnog metabolizma koji dovodi do porasta razine laktata u serumu. Od renalnih simptoma, nikturija se javlja u ranoj, a oligurija u kasnoj fazi bolesti kao posljedica značajno smanjenog minutnog volumena. Također su često prisutni cerebralni simptomi, u vidu straha i anksioznosti, konfuzije i zaboravljivosti, a rjeđe i delirija s halucinacijama u bolesnika s pridruženom cerebralnom ishemijom. Kod zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom, dispneja je izražena u manjoj mjeri, a u terminalnoj fazi bolesti osjećaj nedostatka zraka zapravo proizlazi iz malog minutnog volumena nedostatnog da održi adekvatnu tkivnu perfuziju i aerobni metabolizam u stanicama. Također nalazimo i hepatomegaliju, koja može biti asimptomatska ili bolna uslijed rastezanja jetrene kapsule, ascites, periferne edeme ili anasarku (Vrhovac, Jakšić 2008). Funkcionalna klasifikacija prema *engl.* „New York Heart Association / NYHA“ pruža nam jednostavni način podjele bolesnika sa zatajivanjem srca u četiri skupine obzirom na to koliko ih sama bolest ograničava pri tjelesnoj aktivnosti te javljaju li se simptomi u mirovanju ili samo pri naporu.

Tablica 1. New York HeartAssociation / NYHA klasifikacija (www.heart.org)

STUPANJ	SIMPTOMI
I	Nema ograničenja tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost ne izaziva umor, palpitacije ili zaduhu.
II	Tjelesna aktivnost je blago ograničena. Tegoba nema u mirovanju. Uobičajena tjelesna aktivnost rezultira umorom, palpitacijama ili zaduhom.
III	Značajno ograničena tjelesna aktivnost. Tegoba nema u mirovanju. Tjelesna aktivnost manja od uobičajene dovodi do umora, palpitacija ili zaduhe.
IV	Nemogućnost provođenja bilo kakve tjelesne aktivnosti. Tegobe se javljaju i u mirovanju. Sa svakom aktivnošću simptomi se pogoršavaju.

Osim tipičnih i manje tipičnih simptoma u prepoznavanju zatajivanja srca važni su i specifični i manje specifični znakovi u kliničkom statusu bolesnika. U specifične znakove ubrajamo povišeni jugularni venski tlak, hepatojugularni refluks koji se javlja čvrstim pritiskom ruke na abdomen i prisustvo trećeg srčanog tona (galopni ritam). Manje specifični znakovi su porast tjelesne težine (>2kg/tjedan), gubitak težine (u uznapredovaloj fazi bolesti), kaheksija, srčani šum, periferni edemi, plućne krepitacije, tahikardija, nepravilan puls, tahipneja, Cheyne-Stokesovo disanje, hepatomegalija, ascites, hladne okrajine te oligurija.

1.5.Dijagnoza

U bolesnika u kojih se simptomi ili znakovi zatajivanja očituju prvi puta u neakutnom obliku, dijagnoza se temelji na detaljnoj anamnezi, fizikalnom statusu i učinjenom EKG-u. Anamneza je karakterizirana prisutnošću simptoma poput zaduhe, ortopneje, paroksizmalne noćne zaduhe, intolerancije napora, umora te prisustva bolesti koje mogu biti čimbenik rizika za obolijevanje od zatajivanja srca (npr. koronarna bolest srca, arterijska hipertenzija, primjena

kardiotoksičnih lijekova, zračenje, alkoholizam, zatajivanje bubrega, valvularne bolesti srca itd). U fizikalnom statusu možemo naći promjene poput obostranog edema potkoljenica, srčani šum, povećani jugularni venski tlak, lateralno pomaknut apeks srca, auskultatorno vlažne hropci i sl. Značajna je i prisutna abnormalnost u interpretaciji EKG nalaza. Ukoliko su svi navedeni elementi uredni, dijagnoza zatajivanja srca nije vjerojatna te bi trebalo tražiti druge uzroke. Pronađe li se bar jedna od navedenih abnormalnosti, potrebna je daljnja dijagnostika.

Kao inicijalni test najčešće se koristi određivanje plazmatske koncentracije natriuretskih peptida, ukoliko je dostupno. Ta pretraga ima visoku specifičnost i negativnu prediktivnu vrijednost pa tako u pacijenata s normalnom razinom moždanog natriuretskog peptida i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida ($BNP < 35\text{pg/ml}$; $NT\text{pro-BNP} < 125\text{pg/ml}$) postoji vrlo mala vjerojatnost zatajivanja srca. Prema tome, određivanje koncentracije moždanih natriuretskih peptida je usmjereno isključivanju, a ne postavljanju dijagnoze zatajivanja srca. Postoje brojni kardiovaskularni i nekardiovaskularni uzroci povišenja natriuretskih peptida, što smanjuje dijagnostičku vrijednost testa. Najvažniji među njima su fibrilacija atrijske, dob i bubrežno zatajivanje (Maisel, Mueller i sur. 2008). S druge strane, razina natriuretskih peptida može biti nerazmjerno snižena u pretilih pacijenata (Madamanchi, Alhosaini i sur. 2014). Ukoliko je razina navedenih neurohormona povišena, daljnji dijagnostički algoritam nalaže provođenje ehokardiografije. Ehokardiografija je najčešće korištena pretraga koja nam neposredno pruža ključne podatke o volumenu pretkljetke i kljetke, ventrikularnoj sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji, debljini srčanog zida, funkciji srčanih zalistaka i plućnoj hipertenziji (Voigt, Pedrizzetti i sur. 2015). Navedeni podatci ključni su za postavljanje dijagnoze, ali i propisivanje adekvatne terapije. Radi lakšeg određivanja etiologije i procjene zdravstvenog statusa bolesnika potrebno je odrediti i laboratorijsku analizu krvi hemoglobina, leukocita, kalija, natrija, uree, kreatinina (s

procijenjenom glomerularnom filtracijom), hepatograma, glukoze u krvi, lipidograma i tiroidni stimulirajući hormon (TSH).

Rentgenska snimka i kompjuterizirana tomografija prsnog koša mogu se koristiti za identificiranje eventualne plućne etiologije bolesnikove kliničke slike, primjerice plućnog malignoma ili intersticijske bolesti. Srčana magnetna rezonanca omogućuje razlikovanje ishemične i neishemične etiologije zatajivanja srca te prikazivanje miokardijalne fibroze i ožiljaka, sarkoidoze, amiloidoze, i hemokromatoze. Unatoč tome, rijetko se koristi, ponajviše zbog visokih troškova primjene i slabije dostupnosti u odnosu na ehokardiografiju. Koronarna angiografija indicirana je u bolesnika s anginom pectoris refrakternom na terapiju i onih sa zabilježenim simptomatskim ventrikularnim aritmijama ili preboljenim infarktom miokarda. Kateterizacija desnog srca pulmonarnim arterijskim kateterom (tzv. Swan-Ganzov kateter), invazivna je pretraga koja se preporuča u bolesnika s teškim stupnjem bolesti u sklopu evaluacije za transplantaciju srca ili mehaničku potporu cirkulacije, te kod suspektne plućne hipertenzije (Ponikowski, Voors i sur. 2016).

1.6.Liječenje

Ciljevi terapije zatajivanja srca su poboljšanje kliničkog statusa, funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života bolesnika, uz prevenciju hospitalizacija i smanjenje stopa mortaliteta. Liječenje obuhvaća dijetetske mjere od kojih su najvažnije smanjenje unosa tekućine (1.5 do 2L dnevno), soli (<6g/dnevno), unosa alkohola, prestanak pušenja u pušača i redovno uzimanje propisane medikamentozne terapije. Od medikamentne terapije, najčešće se koriste neurohumoralni antagonisti (inhibitori angiotenzin konvertaza - ACE inhibitori, antagonisti mineralokortikoidnih receptora i beta-blokatori) koji dokazano mogu poboljšati preživljavanje u bolesnika s zatajivanjem srca osim ako ne postoji kontraindikacija za njihovu primjenu ili se

ne podnose. Od ostalih lijekova primjenjuju se blokatori angiotenzinskih II receptora (u slučaju nepodnošenja ACE inhibitora), diuretici, kombinacija blokatora angiotenzinskih II receptora (valsartan) i inhibitora neprilizina (sakubitil) i pozitivno inotropni lijekovi. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora poput spironolaktona, preporučuju se pacijentima s NYHA stadijem II-IV srčanog zatajivanja i istisnom frakcijom $\leq 40\%$. Pritom je nužno pažljivo monitoriranje renalne funkcije, diureze te razine kalija i kreatinina u serumu. Trostruka kombinacija antagonista angiotenzinskih II receptora, ACE inhibitora i antagonista mineralokortikoidnih receptora se izbjegava upravo zbog značajnog rizika za razvoj hiperkalijemije i hiponatrijemije. Diuretici se propisuju pacijentima s retencijom tekućine za olakšanje simptoma. Preferiraju se diuretici Henleove petlje (furosemid, torsemid) u odnosu na tiazidske diuretike koji svoj učinak ostvaruju u distalnim bubrežnim tubulima. Kao primjer lijeka s pozitivnim inotropnim ali i negativnim kronotropnim djelovanjem možemo istaknuti digoksin, koji se koristi samo u slučaju bolesti koja je refrakтерна na dosad navedenu optimalnu terapiju. Digoksin se povremeno primjenjuje kod pacijenata s pridruženom atrijskom fibrilacijom, no i kod te indikacije beta blokatori imaju prednost. Osim konzervativne terapije, kod zatajivanja srca u obzir dolaze i različiti invazivni načini liječenja poput koronarne revaskularizacije ugradnjom prenosnice, korekcije ili zamjene srčanih zalistaka, ugradnje implantabilnog kardioverter defibrilatora, mehaničke potpore cirkulaciji te naposljetku, transplantacije srca. (Yancy, Jessup 2013.).

1.7. Prevencija i prognoza

Obzirom da je udio odrasle populacije pod rizikom za razvoj zatajivanja srca veći od 25%, sve se više pažnje pridaje prevenciji ove bolesti. Pritom je nužan multimodalni pristup, od promjene životnog stila i uklanjanja čimbenika rizika (pušenje, pretilost, hipertenzija,

dijabetes) pa do probira asimptomatskih pacijenata s prisutnom patologijom korištenjem biomarkera poput natriuretskihpeptida (McDonald, Wilkinson 2016).

Stopa mortaliteta oboljelih od srčanog zatajivanja smanjila se tijekom zadnjih godina, no rezultati novijih studija pokazuju sve lošiji stupanj produženja životnog vijeka ovih bolesnika (Colucci, Gottlieb 2014). Framnighamska studija pokazala je smanjenje mortaliteta standardiziranog prema dobi u razdoblju od 1990.-1999.godine u odnosu na razdoblje od 1950.-1969.godine, petogodišnja stopa mortaliteta smanjila se sa 57% na 45% za žene te sa 70% na 59% za muškarce (Colucci, Gottlieb 2014). Razvijeni su i različiti prediktivni modeli poput *engl.* "Heart Failure Survival Scorea" (HFSS), koji pomažu pri procjeni težine bolesti i probiru bolesnika prikladnih za mehaničku potporu cirkulacije ili srčanu transplantaciju (Colucci, Gottlieb 2014). Negativni prognostički čimbenici uključuju veći broj hospitalizacija, stariju dob, muški spol, te kardiomiopatije uzrokovane amiloidozom, hemokromatozom, toksičnim učinkom doksorubicina ili virusom HIV-a. Dva glavna uzroka smrti kod zatajivanja srca su nagla aritmogena smrt, te zastoj srčanog rada uslijed progresivne sistoličke ili dijastoličke disfunkcije (Colucci, Gottlieb 2014).

2. CILJ

Cilj ovog rada bio je prikazati odabrane komorbiditete u bolesnika s zatajivanjem srca i ukazati na njihovo kliničko značenje, prevenciju, dijagnozu i liječenje u bolesnika sa zatajivanjem srca.

3. METODA Pretražene su baze podataka Pubmed/Medline , SCOPUS i UpToDate prema sljedećim ključnim riječima: zatajivanje srca, kronična opstruktivna plućna bolest, hipertenzija, šećerna bolest, kronična bubrežna bolest i anemija tijekom veljače, ožujka i travnja 2017. godine.

4. RASPRAVA

Prisutnost komorbiditeta u oboljelih sa zatajivanjem srca ima veliki značaj kako u prognozi tako i u liječenju oboljelih. Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju bolesti u komorbiditetu mogu pogoršati klinički tijek zatajivanja srca, stoga pravovremeno prepoznavanje i pravilno liječenje komorbiditeta ima ključnu ulogu u sveobuhvatnom pristupu ovim bolesnicima. Stručnjaci u pogledu liječenja specifične kronične bolesti koja se javlja u komorbiditetu sa zatajivanjem srca slijede prvenstveno smjernice koje se odnose na liječenje bolesti u komorbiditetu, pri čemu liječnik obiteljske medicine koji pruža sveobuhvatnu skrb za bolesnika, mora biti dobro educiran kako bi mogao na vrijeme spoznati dobrobit ili eventualni lošiji utjecaj terapije na samo zatajivanje srca i pravovremeno reagirao.

4.1. Zatajivanje srca i kronična opstruktivna plućna bolest

Zatajivanje srca i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) često su zajedno prisutni u starijih osoba što dodatno pogoršava kliničku sliku i prognozu bolesti. Rezultati studije „The Worcester Heart Failure Study“ pokazali su da je čak 39.4% bolesnika hospitaliziranih zbog akutne egzacerbacije zatajivanja srca imalo i KOPB, prosječna dob bila je 76 godina, a 43.9% bili su muškarci (Fisher, Stefan i sur. 2015). KOPB je česta, preventibilna i lječiva bolest karakterizirana perzistentnim respiratornim simptomima te otežanim protokom zraka uslijed abnormalnosti dišnih puteva i/ili alveola koji su obično uzrokovani značajnim izlaganjem štetnim česticama ili plinovima (GOLD smjernice 2017).

Kronična upala dovodi do strukturnih promjena malih dišnih puteva, njihovog sužavanja te mukocilijarne disfunkcije, a kao moguća posljedica može se javiti i destrukcija plućnog parenhima u obliku emfizema. U bolesnika su karakteristično prisutni kronični kašalj i/ili iskašljavanje i zaduha. Zlatni standard u dijagnostici KOPB-a je spirometrija. Dijagnoza se smatra potvrđenom ukoliko je post-bronhodilatacijski omjer forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi izdisaja [FEV1] i forsiranog vitalnog kapaciteta [FVC] manji od 70% očekivanoga uz pozitivnu anamnezu izloženosti nekom od čimbenika rizika i prisutne karakteristične simptome. (GOLD smjernice 2017).

Dijagnozu KOPB-a može biti teško postaviti u bolesnika sa zatajivanjem srca obzirom na preklapanje simptoma (kašalj, zaduha) i otežanu interpretaciju spirometrije osobito u oboljelih sa očuvanom istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF). Spirometriju u dijagnostici KOPB-a, kod oboljelih od zatajivanja srca može se izvesti samo u stabilnih bolesnika (bez pogoršanja simptoma i dekompenzacije barem unazad 3 mjeseca) kako bi se izbjegla pogrešna interpretacija plućne funkcije zbog mogućeg suženja alveola i bronhiola kao posljedice

pulmonalne kongestije. U takvoj situaciji zasigurno pomaže određivanje vrijednosti natriuretskih peptida u serumu. Moždani natriuretski peptid (*engl.* brain natriuretic peptide, BNP) je srčani neurohormon koji izlučuju mišićne stanice klijetke kao odgovor na povećani tlak ili volumen na kraju dijastole. Visoka negativna prediktivna vrijednost određivanja razine natriuretskih peptida u serumu (koncentracija B tipa natriuretskog peptida ispod 50 pg/ml) isključuje postojanje srčanog zatajivanja s 96% pouzdanošću (Hawkins, Virani, Ceconi 2013). Rezultati jednog od brojnih istraživanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u bolesnika sa stabilnim zatajivanjem srca u kojih je učinjena spirometrija pokazuju da je u njih 28.3% dijagnosticiran novootkriveni KOPB, a 10-60% imalo je i simptome depresije uz izražene tegobe sa spavanjem (Theander, Hasselgren i sur. 2014).

Liječenje ovakvih bolesnika je kompleksno i zahtijeva multidisciplinarnu suradnju specijalista kardiologa, pulmologa i liječnika obiteljske medicine. Primjena beta blokatora, ACE inhibitora i antagonista mineralokortikoidnih receptora kao osnove liječenja zatajivanja srca zasigurno smanjuju stope morbiditeta i mortaliteta u bolesnika sa zatajivanjem srca. S druge strane, temelj medikamentoznog liječenja KOPB-a čine inhalacijski bronhodilatatori, uključujući beta agoniste, antikolinergike, kortikosteroide ili kombinacije navedenih lijekova. Oponirajući farmakološki učinak beta blokatora u odnosu na beta agoniste, rezultirao je oklijevanjem pri njihovu propisivanju u oboljelih od zatajivanja srca i KOPB-a. Iako smjernice preporučuju primjenu bilo kojeg selektivnog beta 1 blokatora (bisoprolola, metoprolola ili nebivolola), brojna istraživanja pokazala su superiornost bisoprolola u odnosu na ostale. Tako je npr. istraživanje Kubote pokazalo da je smrtnost bila veća u bolesnika sa KOPB-om i zatajivanjem srca koji nisu u terapiji imali propisan beta blokator te češću egzacerbaciju KOPBa u bolesnika na karvedilolu. Nasuprot tome bisoprolol se pokazao kao učinkovitiji uz smanjenje egzacerbacija srčanog zatajivanja i/ili KOPB-a (Kubota, Asai i sur.

2015). Nasuprot tome, primjena inhalacijskih beta 2 agonista u bolesnika sa zatajivanjem srca i KOPB-om povezuje se s povišenim mortalitetom, učestalim hospitalizacijama te komplikacijama u vidu aritmije, tahikardije, hipokalijemije i ishemije. Dakle, dok kardioselektivni beta blokatori nisu kontraindicirani u oboljelih, agoniste beta-adrenergičnih receptora bi ipak trebalo zamijeniti alternativnom bronhodilatacijskom terapijom, prije svega dugodjelujućim antimuskarinicima poput tiotropija (Hawkins, Virani, Ceconi 2013). Potrebno je izbjegavati i primjenu peroralnih kortikosteroida koji mogu dovesti do retencije Na i vode te pogoršati simptome zatajivanja srca. Inhalacijski kortikosteroidi nisu kontraindicirani. Rezultati studije provedene u Španjolskoj pokazali su smanjeno propisivanje beta blokatora u oboljelih od zatajivanja srca i KOPB-a, u samo 58%, za razliku od onih bez prisutnog KOPB-a u kojih je bio propisan u 97% bolesnika. Primjena beta blokatora smanjila je broj egzacerbacija i posjeta hitnoj službi, ali broj posjeta bio je veći ukoliko su ovi bolesnici imali u redovnoj terapiji imali dugodjelujuće beta-2-agoniste (Puente-Maestu, Calle i sur. 2014). Bolesnici sa zatajivanjem srca i KOPB-om su teški bolesnici koji zahtijevaju redovnu kontrolu, kontinuiranu edukaciju kao i psihološku potporu ne samo oboljelih već i njihovih obitelji. Ukoliko se starija osoba potuži na smanjenu toleranciju napora i zaduhu, potrebno je misliti na mogućnost zatajivanja srca kao i KOPB-a. Kako su ove bolesti progresivne i jedan od najčešćih uzroka hitnih intervencija i hospitalizacija te velikih troškova zdravstvenog sustava, brojne zemlje istraživale su mogućnosti probira kako bi se u oboljelih na vrijeme postavila dijagnoza te odgodio razvoj simptoma i smanjio broj egzacerbacija. Primjer ovakvog programa u Nizozemskoj obuhvaćao je probir osoba starijih od 65 godina u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Svi pozvani najprije su ispunili test o zaduhi i intoleranciji napora, a oni koji su pozitivno odgovorili upućeni su na dodatnu obradu (uzimanje detaljne anamneze, fizikalnog statusa, laboratorijska analiza krvi, a učinjeni su EKG, spirometrija i UZV srca). Od ukupnog broja pozvanih, 69% ispitanika imalo je intoleranciju napora i/ili

zaduhu. Njihovom daljnjom obradom u 33.5% je novootkriveno zatajivanje srca (23.5% s očuvanom EF), a u 16.8% KOPB. Ukupno 49.3% ispitanika bilo je s novootkrivenim zatajivanjem srca, KOPB-om ili obje prisutne bolesti (Van Mourik, Moons i sur. 2012).

U bolesnika sa uznapredovalim zatajivanjem srca (NYHA III-IV) i KOPBom (GOLD D), potrebna je i dobro organizirana palijativna skrb. Česte su rehospitalizacije sa smanjenom kvalitetom života i visokim 6-mjesečnim mortalitetom (39%). Bolesnici sa uznapredovalim zatajivanjem srca i KOPB-om čine 10% hospitaliziranih pacijenata (Gavazzi, De Maria i sur. 2015). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj pokazalo je da je najčešći uzrok hospitalizacije akutnog zatajivanja srca bilo pogoršanje kroničnog zatajivanja i to u žena zbog neregulirane hipertenzije, a u muškaraca zbog akutnog koronarnog sindroma. Žene su bile starije, pretile, imale češće fibrilaciju atrijsku, urinarnu infekciju i hipertenziju, a muškarci su bili češće pušači i bolovali od KOPB-a (Potočnjak, Bodrožić-Džakić i sur. 2015).

4.2. Zatajivanje srca i bubrežna bolest

Bolesti srca i bubrega često koegzistiraju kao kompleksni međudnos srčane i bubrežne disfunkcije dijeleći brojne čimbenike rizika poput šećerne bolesti, hipertenzije i dislipidemije. Govoreći o ovom međudjelovanju, obično koristimo termin „kardiorenalni sindrom“(KRS), kojeg je 2004.godine Nacionalni institut za srce, pluća i krv ,*engl.* „National Heart, Lung and Blood Institute“ definirao kao stanje u kojem je liječenje kongestivnih simptoma u sklopu zatajivanja srca ograničeno poremećajem bubrežne funkcije, a koja se manifestira smanjenjem glomerularne filtracije (Kiernan, Udelson, Sarnak 2015). O kroničnoj bubrežnoj bolesti (KBB) govorimo kada je procijenjena glomerularna filtracija (eGFR) $< 60 \text{ mL/min./1.73m}^2$ uz i/ili prisutnu albuminuriju. Stupnjevanje KBB provodi se prema eGFR, i to: funkcija bubrega je blago smanjena kada je eGFR od 60 do 89, blago do umjereno smanjena kada je eGFR 45 do 59, umjereno do jako kada je eGFR 30 do 44, jako smanjena kada je eGFR 15 do 29, a o zatajenju bubrega govorimo kada je $\text{eGFR} < 15$ (NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines 2014). Prevalencija umjerene do teške bubrežne disfunkcije u bolesnika sa zatajivanjem srca kreće se između 30% i 60% (Kiernan, Udelson, Sarnak 2015). Sustavni pregled rezultata 16 studija provedenih na više od 80 000 bolesnikasa zatajivanjem srca pokazao je u 29 % ispitanika $\text{eGFR} < 53 \text{ mL/min./1.73m}^2$ i serumski kreatinin viši od 1,5 g/dL. Postoji više tipova interakcija između srčane i bubrežne bolesti. Te interakcije su uvijek dvosmjerne budući da akutna ili kronična disfunkcija srca odnosno bubrega može potaknuti zatajenje drugog organa. Prema Inicijativi za kvalitetu akutne dijalize (eng. Acute Quality Dialiysis Initiative – AQDI Ronco 2013), KRS se klasificira u pet podtipova: akutni i kronični kardiorenalni sindrom, akutni i kronični renokardijalni sindrom i sekundarni kardiorenalni sindrom. Međutim podjela nije stroga jer postoje velika preklapanja između tipova 1 i 2 te 2 i 4 što stvara poteškoće u određivanju koje je od ta dva stanja primarno, a koje sekundarno.

Akutni kardioresnalni sindrom (tip 1) je akutno renalno oštećenje koje nastaje kao posljedica naglog novonastalog zatajenja srca ili naglog pogoršanja zatajivanja srca i zahtijeva hitno liječenje. Javlja se relativno često, a klinička slika ovisi o razlogu naglog zatajivanja srca. Kronični kardioresnalni sindrom (tip 2) proizlazi iz kroničnog zatajivanja srca koje dovodi do progresivnog zatajivanja bubrežne funkcije. Akutni renokardijalni sindrom (tip 3) nastaje kada uslijed naglog i primarnog pogoršanja bubrežne funkcije, primjerice kod bubrežne ishemije ili glomerulonefritisa, dolazi do akutne srčane disfunkcije, koja se može manifestirati zatajivanjem srca. Renokardijalni sindrom (tip 4) karakteriziran je kroničnim slabljenjem srčane funkcije, hipertrofijom lijeve klijetke i/ili povećanjem rizika za neželjeni kardiovaskularni događaj poput koronarne bolesti ili aritmije, a nastaje kao posljedica kronične bubrežne bolesti. Sekundarni kardioresnalni sindrom (tip 5) nastaje kao posljedica velikog broja akutnih ili kroničnih sustavnih bolesti poput eritematoidnog lupusa, šećerne bolesti, sepse i sl, koja uzrokuje i srčanu i bubrežnu disfunkciju (Bergman Marković 2017.).

Patofiziološki gledano, zatajivanje srca može pridonijeti padu glomerularne filtracije putem niza mehanizama koji uključuju smanjenu renalnu perfuziju, neurohumoralnu adaptaciju, povišeni bubrežni venski tlak te disfunkciju desnog ventrikula. Kod zatajivanja lijeve klijetke dolazi do smanjenja protoka krvi kroz bubreg te aktivacije renin – angiotenzin – aldosteron osi (RAAS) što rezultira sistemnom vazokonstrikcijom i retencijom tekućine i elektrolita. Na taj način se formira začarani krug u kojem bubrežna funkcija progresivno propada. Brojna istraživanja potvrdila su obrnuto proporcionalnu vezu između vrijednosti bubrežnog venskog tlaka (koji raste u sklopu sistemske kongestije) i vrijednosti glomerularne filtracije. Dilatacija i disfunkcija desnog ventrikula pogoršava bubrežnu funkciju prvenstveno putem već spomenute obrnute korelacije centralnog venskog tlaka i glomerularne filtracije, ali i na način da pri disfunkciji desne klijetke dolazi do smanjenog punjenja lijeve klijetke, a samim time i

do pada srčanog minutnog volumena iz čega u konačnici proizlazi bubrežna hipoperfuzija (Kiernan, Udelson, Sarnak 2015). Dijagnoza se temelji na dobro ispitanjoj anamnezi i detaljnom kliničkom pregledu uz laboratorijsku analizu krvi i urina. Za procjenu bubrežne funkcije koristimo se jednadžbama izračuna procijenjene glomerularne filtracije (poput *engl.* “Modified Diet for Renal Disease“, MDRD i/ili Cocroft-Gaulta) , a ne samo određivanjem serumskog kreatinina, budući da na taj način u obzir uzimamo različite varijable koje mogu utjecati na koncentraciju kreatinina, poput dobi, spola i težine. Međutim, korištenje tih jednadžbi podrazumijeva stabilnu razinu kreatinina u krvi tako da nisu pouzdane u pacijenata u kojih ta vrijednost raste. Među bolesnicima sa srčanim zatajivanjem i smanjenom procijenjenom glomerularnom filtracijom, bitno je uvidjeti razliku između kardiorenalnog sindroma i koegzistirajuće bubrežne bolesti. Stoga je potrebno kod početnih oštećenja bubrega obratiti pažnju i na izlučivanje albumina mokraćom (normalno izlučivanje < 300 mg/dan). Albumini u urinu određuju se usporedbom količine albumina s količinom kreatinina u pojedinom uzorku urina. Čak i minimalno povećanje udjela albumina u odnosu na kreatinin je znak bubrežnog oštećenja. Masivna proteinurija (>1000mg/dan), hematurija i radiološki potvrđena strukturna promjena bubrega sugestivni su za podležeću bubrežnu bolest. Mjerenje koncentracije natrija u urinu također je korisno u diferencijalnoj dijagnostici budući da kod zatajivanja srca uslijed smanjene renalne perfuzije očekujemo pad razine natrija ispod 20 mmol/L (Kiernan, Udelson, Sarnak 2015).

Liječenje kardiorenalnog sindroma treba usmjeriti prema smanjenju i/ili liječenju čimbenika rizika uz individualiziranu farmakoterapiju prema potrebama svakog pojedinog bolesnika. Standardna terapija zatajivanja srca sastoji se od inhibitora angiotenzin konvertaze enzima (ACE-I) ili blokatora angiotenzinskih 2 receptora (ARB), beta blokatora i diuretika. Upotreba ACE-I ili ARB preporuča se zbog inhibicije RAAS-a. Dokazano je da ACE-I smanjuju rizik

nagle smrti, smanjuju proteinuriju, a kontraindicirani su kod $eGFR < 20 \text{ mL/min/1.73m}^2$, teže hiperkalemije i proteinurije iznad 6 mg/dl te kod hipotenzivnih bolesnika. Unatoč činjenici da blokatori RAAS mogu smanjiti glomerularnu filtraciju u bolesnika sa zatajivanjem srca to smanjenje je obično malo te nije potrebno prekinuti njihovu primjenu u liječenju (Clark, Krum, Hopper 2014). U bolesnika sa smanjenom glomerularnom filtracijom diuretici mogu biti manje učinkoviti te ih je potrebno primijeniti u odgovarajućoj dozi, ali treba imati na umu i da forsiranje diureze uzrokuje smanjenje intravaskularnog volumena što ima za posljedicu pojačanu aktivaciju RAAS-a i simpatikusa što opet potencira progresiju srčanog zatajivanja.

Prognostički gledano, smanjena glomerularna filtracija zasigurno pogoršava stopu preživljenja u bolesnika sa zatajivanjem srca. Procjenjuje se da za svako smanjenje od 10 mL/min , stopa mortaliteta raste za 15%. Danas ne postoji ciljana terapija koja bi direktno povisila glomerularnu filtraciju u kardiorenalnom sindromu. Međutim, svako poboljšanje srčane funkcije posredno dovodi do povećanja glomerularne filtracije što ukazuje da svi navedeni—tipovi kardiorenalnog sindroma imaju i svoje reverzibilne komponente. Prema preporukama Američkog kardiološkog društva iz 2013.godine, temeljni terapijski pristup u svakog bolesnika s akutnim simptomima zatajivanja srca (periferni i/ili plućni edem) jest agresivna dekongestija koja se postiže primjenom diuretika, prvenstveno onih s djelovanjem na Henleovu petlju (npr. furosemid). Smatra se da u takvih bolesnika čak ni prolazno pogoršanje bubrežne funkcije u vidu porasta serumskog kreatinina nije kontraindikacija za uvođenje diuretske terapije. Naime, studije su pokazale kako dekongestija u konačnici ipak može dovesti do porasta glomerularne filtracije, vjerojatno uslijed smanjenja intraabdominalnog i bubrežnog venskog tlaka te smanjenjem volumnog preopterećenja što rezultira boljom ventrikularnom funkcijom a samim tim i primjerenijom bubrežnom perfuzijom (Kiernan, Udelson, Sarnak 2015).

4.3. Zatajivanje srca i hipertenzija

Hipertenzija je jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za razvoj zatajivanja srca. Rezultati poznate Framinghamske studije (*engl.*, „The Framingham Heart Study“) pokazali su da je čak 91% oboljelih od zatajivanja srca imalo i hipertenziju (59% žena i 39% muškaraca), a prema rezultatima *engl.*, „The Cardiovascular Health Study“ taj udio bio je 82.2% (Rich 2016). Rizik za obolijevanje od zatajivanja srca bio je dva puta veći u hipertoničara s vrijednostima krvnog tlaka $\geq 160/100$ mm Hg (Rich 2016). Veliki je problem što većina oboljelih nije niti svjesna da ima povišeni krvni tlak što dovodi do teorije trećine dokazanih i u istraživanju provedenom u Švedskoj, u kojem 33% ispitanika nije znalo da ima hipertenziju, kod njih 36% nije bila regulirana, a samo 33% ispitanika imalo je postignute ciljne vrijednosti (Lindblad, Eckner, Larsson i sur. 2012). Rezultati EUROASPIRE IV studije pokazali su da 42.7% populacije Europe boluje od povišenog krvnog tlaka, a u trećine oboljelih nisu postignute ciljne vrijednosti (Kotseva, Wood i sur. 2016). Meta-analiza 35 randomiziranih istraživanja pokazala je da je postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka u hipertoničara najveću učinkovitost imalo u prevenciji zatajivanja srca i moždanog udara (Thomopoulos, Parati i sur. 2016), stoga učinkovita antihipertenzivna terapija značajno smanjuje incidenciju zatajivanja srca. Incidencija zatajivanja srca u hipertoničara varira u ovisnosti o ispitivanoj populaciji, ali i o trajanju praćenja bolesnika. Procjenjuje se da će približno 2% visoko rizičnih hipertoničara unatoč terapiji razviti kliničku sliku zatajivanja srca kroz tri godine (Borlaug 2016).

Kada govorimo o liječenju hipertenzije u bolesnika sa zatajivanjem srca, u obzir uvijek moramo uzeti i samu vrstu zatajenja, da li je riječ o sistoličkoj disfunkciji sa smanjenom srčanom kontraktilnošću i sniženom istisnom frakcijom ili se radi o dijastoličkoj disfunkciji gdje je istisna frakcija očuvana ali je ventrikularno punjenje tijekom dijastole otežano. Cilj antihipertenzivne terapije u bolesnika sa sniženom istisnom frakcijom je smanjiti

predopterećenje (a samim tim i kongestivne simptome) koristeći diuretike, ali i smanjiti naknadno opterećenje (odnosno povećati minutni volumen) primjenom ACE-inhibitora. U liječenju se koriste i blokatori beta adrenergičnih receptora, poput karvedilola, bisoprolola i metoprolola, koji dokazano snižavaju krvni tlak, pojačavaju srčanu kontraktilnost i poboljšavaju sveukupno preživljenje (Borlaug 2016) .

Prema preporukama za liječenje hipertenzije od strane *engl.* “European Society of Hypertension“ (ESH) i „European Society of Cardiology“ (ESC), u liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca primjenjuju se ACE inhibitori, beta blokatori, blokatori mineralokortikoidnih receptora ili kombinacija navedenih lijekova budući da smanjuju rizik od smrti te učestalost hospitalizacija. Ukoliko je hipertenzija rezistentna na navedenu terapiju, drugi korak je primjena tiazidskih diuretika (ili diuretika Henleove petlje ako je bolesnik već na terapiji tiazidima). Amlodipin ili hidralazin se preporučuju ako ne postizemo učinak s kombinacijom ranije navedenih lijekova. Negativno inotropni blokatori kalcijских kanala (npr. verapamil, diltiazem) ne bi se smjeli koristiti za liječenje hipertenzije u bolesnika sa zatajivanjem srca i sniženom istisnom frakcijom (za razliku od zatajenja srca s očuvanom istisnom frakcijom). Primjenu moksonidina (blokatora imidazolinских receptora) također treba izbjegavati u bolesnika sa sniženom istisnom frakcijom budući da su rezultati jedne randomizirane kontrolirane studije pokazali da njegova primjena povisuje mortalitet u srčanih bolesnika. U bolesnika s akutnim zatajenjem srca, preporuča se intravenska primjena nitrata ili natrijevog nitroprusida za brzo smanjenje krvnog tlaka (Mancia, Fagard, Narkiewicz i sur. 2013).

Istraživanja su pokazala da se planiranom i sistematiziranom intervencijom od strane liječnika obiteljske medicine uz samomjerenje krvnog tlaka kod kuće, u hipertoničara dolazi do snižavanja sistoličkog krvnog tlaka za 8 mmHg, a dijastoličkog za 4.3 mmHg sa posljedičnim

smanjenjem mortaliteta od 6.4% (Glynn, Murphy, Smith i sur. 2010). Dobro planirana intervencija od strane zdravstvenih radnika provedena u Kanadi od 1992. do 2003. godine pod nazivom *engl.* „The Canadian Hypertension Education Program“ rezultirala je povećanim propisivanjem antihipertenziva uz posljedično smanjenu smrtnost od moždanog udara, infarkta miokarda te srčanog zatajenja kao i smanjen broj hospitalizacija zbog moždanog udara i zatajivanja srca (Campbell, Brant, Johansen i sur. 2009).

4.4. Zatajivanje srca i šećerna bolest

Šećerna bolest vrlo je česta prateća bolest u bolesnika sa zatajivanjem srca i povezana je sa slabijim funkcionalnim statusom i lošijom prognozom (Gilbert, Krum 2015). Šećerna bolest povisuje rizik za razvoj zatajivanja srca neovisno o postojanju podležeće koronarne bolesti ili hipertenzije te potiče razvoj dijabetičke kardiomiopatije. Rezultati Framinghamske kohortne studije (*engl.* „Framingham study“) pokazali su da je relativni rizik za razvoj zatajivanja srca u bolesnika sa šećernom bolesti 3.8 puta veći za muškarce, odnosno 5.5 za žene. U istraživanju Nicholisa i ostalih na 9591 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 pokazalo se da je incidencija zatajivanja srca u bolesnika sa šećernom bolesti iznosila 11.8 % u odnosu na incidenciju od 4.5 % u kontrolnoj skupini (Nichols, Hillier i sur. 2001).

Poznati su čimbenici koji utječu na pojavu zatajivanja srca u bolesnika sa šećernom bolesti poput dobi, trajanja bolesti, liječenja inzulinom, ishemijske bolesti srca, periferne arterijske bolesti, povišenog serumskog kreatinina, loše regulirane glikemije te mikroalbuminurije. Najvažnijim čimbenikom ipak se smatra povišena razina glukoze u krvi odnosno vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Istraživanje provedeno na 48 858 odraslih bolesnika sa šećernom bolesti pretežno tipa 2, pokazalo je da za svaki porast HbA1c-a od 1% relativni

rizik za razvoj zatajivanja srca raste za 8%. Dokazana je i veza između povišene vrijednosti HbA1c-a i učestalijih hospitalizacija u bolesnika sa zatajivanjem srca (Nesto 2015).

Funkcionalne abnormalnosti u dijabetičkoj kardiomiopatiji uključuju sistoličku i/ili dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke. Izvještaj podnesen od strane *engl.* „Strong heart study“ pokazuje da bolesnici sa šećernom bolesti imaju veću masu i debljinu stijenke lijeve klijetke, rigidne arterijske stijenke te sniženu sistoličku funkciju u usporedbi sa osobama koje nemaju šećernu bolest. Dijastolička disfunkcija je također česta u bolesnika sa šećernom bolesti, osobito u slučaju loše regulirane glikemije i prateće hipertenzije (Nesto 2015).

Etiološki čimbenici koji dovode do ventrikularne disfunkcije u sklopu dijabetičke kardiomiopatije uključuju autonomnu neuropatiju (hiperaktivacija simpatikusa uz povišenu razinu cirkulirajućih katekolamina, što dovodi do jače kontrakcije i većeg opterećenja miokarda), funkcionalne promjene epikardijalnih krvnih žila (hiperglikemija dovodi do smanjenog stvaranja dušikovog oksida koji djeluje kao vazodilatator), progresivno odlaganje završnih produkata glikozilacije (dolazi do ukriženog vezanja kolagenih vlakana, fibroze i otežanog dijastoličkog punjenja tako promijenjenih klijetki), te smanjeni učinak/dostupnost inzulina (ograničeni transport glukoze onemogućuje zadovoljenje metaboličkih potreba miocita).

Među bolesnicima sa zatajivanjem srca, bolesnici sa pridruženom šećernom bolesti imaju povišenu stopu mortaliteta i slabije sveukupno preživljavanje. Izvještaj *engl.* „Studies of Left Ventricular Dysfunction“ (SOLVD-a) u sklopu studije provedene na 6791 ispitanika sa zatajivanjem srca od kojih je 1310 ispitanika imalo pridruženu šećernu bolest, pokazao je da je omjer rizika za hospitalizaciju bolesnika sa šećernom bolesti i bolesnika bez šećerne bolesti iznosio 1.6 dok su stope jednogodišnjeg mortaliteta bile 32% za bolesnike sa šećernom bolesti, odnosno 22% za bolesnike bez šećerne bolesti (Nesto 2015).

Liječenje zatajivanja srca je uglavnom podjednako bez obzira na postojanje prateće šećerne bolesti uz standardno povoljan učinak beta blokatora, ACE inhibitora i antagonista mineralokortikoidnih receptora. Ističe se i mogući preventivni učinak losartana na progresiju bolesti i razvoj zatajenja srca u bolesnika sa šećernom bolesti (Nesto 2015).

U liječenju šećerne bolesti u bolesnika sa zatajivanjem srca prednost se daje lijekovima poput metformina kojima se postupno i umjereno postiže kontrola glikemije. Iako se u prošlosti primjena metformina u bolesnika za zatajivanjem srca dovodila u pitanje zbog opasnosti od razvoja laktatne acidoze, prema današnjim smjernicama njegova primjena je poželjna, osim u slučaju bolesnika sa značajnom hemodinamskom nestabilnosti, izraženom tkivnom hipoperfuzijom, te teškom bubrežnom ili jetrenom bolesti (Boussageon, Supper 2012). Pojedina istraživanja poput Coopera i ostalih pokazala su da se u bolesnika sa šećernom bolesti i zatajivanjem srca češće odlučujemo za primjenu inzulina u odnosu na metformin kojim se češće započinje liječenje u oboljelih od šećerne bolesti bez zatajivanja srca (Cooper 2017).

Inzulin se primjenjuje u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i u terapiji simptomatske hiperglikemije kod iscrpljenja beta stanica Langerhansovih otočića gušterače u sklopu šećerne bolesti tipa 2. Inzulin ima učinak zadržavanja vode i natrija u organizmu, što pogoršava simptome zatajivanja srca te to svakako treba imati na umu. Derivati sulfonilureje su također povezani s povišenim rizikom pogoršanja zatajivanja srca pa ih valja propisivati s oprezom. (Ponikowski, Voors i sur. 2016). Tiazolidindioni koji djeluju povećanjem periferne osjetljivosti na inzulin, dovode do značajnog zadržavanja vode i natrija sa stvaranjem perifernih edema te povisuju rizik ili čak precipitiraju nastanak zatajivanja srca u bolesnika sa šećernom bolesti. Stoga smjernice Europskog kardiološkog društva (*engl.*, „European Society of Cardiology“, ESC) navode da su kontraindicirani u bolesnika s NYHA stadijem III i IV, ali da se njihova primjena u malim dozama i uz pažljivo praćenje može uzeti u obzir u

bolesnika s NYHA stadijem I i II. (Nesto 2015). Od 2014. godine u primjeni je i empagliflozin (inhibitor bubrežnog natrij-glukoznog transportera, SGLT-2) za koji se prema rezultatima pojedinih istraživanja smatra da smanjuje učestalost hospitalizacija i stopu mortaliteta u bolesnika sa zatajenjem srca i šećernom bolešću (Zinman, Wanner i sur. 2015). Kod propisivanja redovne terapije ili u slučaju uvođenja novog antidijabetičnog lijeka u bolesnika sa zatajivanjem srca i šećernom bolešću odluka uvijek mora biti u skladu s trenutnim kardiološkim stanjem i funkcijom (Ponikowski, Voors i sur. 2016).

Sa svakodnevnim porastom udjela starijeg stanovništva kao i porastom prevalencije šećerne bolesti, ali i zatajivanja srca, liječnik obiteljske medicine ima značajnu ulogu u pravovremenom otkrivanju, liječenju i praćenju ovih bolesnika.

4.5. Zatajivanje srca i anemija

Manjak željeza je čest nalaz u bolesnika sa zatajivanjem srca pa kao i u drugim kroničnim bolestima može dovesti do anemije i/ili disfunkcije skeletnih mišića (Jankowska, von Haehling i sur. 2013). Rezultati *engl.* „Studies of Left Ventricular Dysfunction“, SOLVD studije pokazali su da je u 22% bolesnika sa zatajivanjem srca vrijednost hematokrita bila ispod 39%, a u njih 4% iznosila je manje od 35% (Colucci 2016). U kohortnoj studiji Ezekowitza i ostalih, od 12065 ispitanika s novodijagnosticiranim zatajivanjem srca, 17% imalo je anemiju (Ezekowitz, McAlister i sur. 2003). Incidencija anemije u bolesnika sa zatajivanjem srca raste proporcionalno s NYHA stupnjem bolesti, i to od 9% za NYHA I do 79% za NYHA IV stadij. (Silverberg, Wexler i sur. 2000).

Simptomi anemije proizlaze iz smanjene tkivne opskrbe kisikom te se u pravilu očituju samo u slučaju teške anemije ili blaže anemije koja prati zatajivanje srca. Simptome anemije poput umora, slabosti, zaduhe i vrtoglavice, teško je razlučiti od simptoma zatajivanja srca. U

zdravih ljudi, izovolemično smanjenje koncentracije hemoglobina u krvi potiče niz kompenzatornih mehanizama uključujući porast srčane frekvencije, udarnog volumena i srčanog indeksa što u konačnici može održati adekvatnu tkivnu opskrbu kisikom čak i pri padu hematokrita na vrijednost ispod 15% ukoliko je intravaskularni volumen očuvan. U bolesnika sa zatajivanjem srca, mogućnost takvih kompenzatornih mehanizama dosta je ograničena pa se simptomi anemije javljaju ranije i pri višim koncentracijama hemoglobina u odnosu na zdrave ljude.

U sklopu početne obrade bolesnika s anemijom i zatajivanjem srca, potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku, uključujući eritrocitne indekse (prosječni volumen eritrocita, prosječni stanični hemoglobin, prosječna stanična koncentracija hemoglobina- MCV, MCH, MCHC), broj retikulocita te mikroskopsku analizu razmaza periferne krvi. Nužno je odrediti i vrijednost serumskog željeza, transferina, koji upućuje na kapacitet vezanja željeza (slobodni kapacitet vezanja željeza, UIBC; ukupni kapacitet vezanja željeza, TIBC i postotak zasićenja transferina željezom, TSAT) te feritina kao pokazatelja skladištenja željeza u organizmu. Preporuča se i procjena bubrežne funkcije, određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina i brzine sedimentacije eritrocita te serumske koncentracije vitamina B12 i folne kiseline. (Colucci 2016). Međutim, ovakvim preliminarnim pretragama često se ne uspije odrediti specifični uzrok anemije u bolesnika sa zatajivanjem srca.

Mogući etiološki čimbenici razvoja anemije u bolesnika sa zatajivanjem srca uključuju porast razine cirkulirajućih protuupalnih citokina (npr. interleukin 6- IL-6, tumor-nekrotizirajući faktor alfa -TNF-alfa), hemodinamsko razrjeđenje krvi (tzv. dilucijska/pseudoanemija koja nastaje uslijed zadržavanja tekućine), manjak željeza i bubrežnu bolest (zbog smanjenog lučenja eritropoetina). ACE-inhibitori, kao dio osnovne terapije zatajivanja srca također mogu potaknuti razvoj anemije u određenog broja bolesnika. Taj je učinak posredovan goralatidom (tetrapeptidom) koji inhibira eritropoezu, a kojeg ACE- inhibitori razgrađuju tako

da njihova primjena može posredno dovesti do porasta razine goralatida te posljedične supresije eritropoeze (Van der Meer, Lipsic i sur. 2005).

U bolesnika sa zatajivanjem srca, anemija je povezana s povišenom stopom mortaliteta. Zasad se ne može sa sigurnošću utvrditi je li anemija nezavisni negativni prognostički čimbenik preživljavanja u zatajivanju srca ili je njena pojava zapravo odraz uznapredovale bolesti i samim tim lošije prognoze. Rezultati već ranije spomenute SOLVD studije pokazali su da svako smanjenje hematokrita za 1%, povećava mortalitet u bolesnika sa zatajivanjem srca za 3% (Colucci 2016). Zasićenje transferina željezom (omjer serumskog željeza i ukupnog kapaciteta vezanja željeza izražen u postotku) normalno iznosi između 20% i 50%. U istraživanju Coluccija provedenom na 157 bolesnika sa zatajivanjem srca, TSAT je iznosio manje od 20% u: 16% bolesnika NYHA stadija I i II, te u 72% bolesnika NYHA stadija III i IV (Colucci 2016).

Liječenje anemije uvijek treba biti etiološko, odnosno usmjereno specifičnom uzroku ukoliko ga možemo otkriti. Intravenska primjena željezove karboksimaltoze pokazala se učinkovitom za subjektivno olakšanje simptoma i poboljšanje kvalitete života u bolesnika sa zatajivanjem srca i sniženom istisnom frakcijom i manjkom željeza (serumski feritin < 100 µg/L i TSAT < 20%) bez obzira imaju li anemiju ili ne (Ponikowski, van Veldhuisen i sur. 2015). Meta analiza učinka primjene intravenske terapije željezom u trajanju od 52 tjedna u bolesnika sa zatajivanjem srca i sniženom istisnom frakcijom pokazala je smanjenu učestalost hospitalizacija te povećanje kapaciteta za obavljanje tjelesne aktivnosti (Jankowska, Tkaczyszyn i sur. 2016). Primjena darbepoetina alfa (eritropoetinskog analoga) se ne preporučuje, obzirom da u bolesnika sa zatajivanjem srca i sniženom istisnom frakcijom ne poboljšava kliničke ishode te čak dovodi do povišenog rizika od pojave tromboembolijskih incidenata (Swedberg, Young i sur. 2013). Iako je poznato da je manjak željeza čest nalaz u bolesnika sa zatajivanjem srca, rezultati 5-godišnjeg istraživanja provedenog u Njemačkoj i

Švicarskoj pokazali su da je status željeza u krvi određen u samo 62% bolesnika sa zatajivanjem srca, a liječenje provedeno u njih 8.5% od kojih je 2.6% liječeno intravenskom nadoknadom (Wienbergen, Pfister i sur. 2016). Obzirom na navedeno, liječnik obiteljske medicine, kao liječnik prvog kontakta u zdravstvenom sustavu mora redovno pratiti smjernicama preporučene laboratorijske parametre za pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje anemije u bolesnika sa zatajivanjem srca.

5. ZAKLJUČAK

Svrha ovog diplomskog rada bila je prikazati odabrane komorbiditete u bolesnika sa zatajivanjem srca te opisati specifičnosti sveobuhvatne skrbi za ove bolesnike iz perspektive liječnika primarne zdravstvene zaštite.

Obzirom da je zatajivanje srca izrazito kompleksna bolest kojoj su vrlo često pridružene brojne kronične bolesti, u ovom radu pobliže su istražene i opisane najznačajnije bolesti u komorbiditetu sa zatajivanjem srca, a to su: hipertenzija, anemija, kronična opstruktivna plućna bolest, kronična bubrežna bolest i dijabetes. Brojna istraživanja upućuju na snažnu povezanost ovih komorbiditeta sa zatajivanjem srca, kao i na njihov utjecaj na dijagnostiku, liječenje i konačni ishod osnovne srčane bolesti. Stoga, pristup bolesnicima sa zatajivanjem srca uvijek treba biti multidisciplinarne i sveobuhvatne naravi jer samo tako bolesnicima možemo pružiti primjerenu zdravstvenu skrb. Liječenje ovih bolesnika uvijek mora biti individualizirano i prilagođeno ne samo zatajivanju srca već i pratećim bolestima koje bolesnik ima, a u skladu s najnovijim smjernicama i rezultatima istraživanja.

6. ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici, dr.sc. Kseniji Kranjčević, na pruženim savjetima, izrazito stručnoj pomoći te odličnoj komunikaciji tijekom pisanja ovog rada.

Također se zahvaljujem svojim prijateljima na pruženoj podršci. Osobito hvala Ani, s kojom sam ovo studiranje započela, a sad ga, uz čvrsto prijateljstvo i puno dobrih uspomena privodim kraju.

Hvala i mom bratu Draženu, koji me svojim dječjim duhom često nasmijavao tijekom stresnih ispitnih dana.

Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima, Sandri i Željku, na pruženom odgoju i omogućenoj edukaciji, te na tome što su me kroz život podupirali da iskoristim svoje kvalitete i da uvijek stremim prema nečemu višemu.

7. LITERATURA

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M i sur. (2014). The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure : Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. Journal of the American College of Cardiology; Vol.63 (12) : 1123-1133
2. American Heart Association. Classes of heart failure. Dostupno na: <http://www.heart.org>
3. Bergman Marković B (2017). Kardiorenalni sindrom: klinička slika, pravovremena dijagnoza i liječenje u obiteljskoj medicini. Acta medica Croatica Vol.70: 4-5
4. Bisognano JD, Bakris GL, Gottlieb SS, Kaplan NM (2016). Treatment of hypertension in patients with heart failure. UpToDate (pristupljeno 22.2.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
5. Borlaug BA (2016). Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. UpToDate (pristupljeno 23.2.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
6. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP i sur. (2012). Reappraisal of metformin efficiency in the treatment of type 2 diabetes: a meta analysis of randomised controlled trials. PloS MED 9(4):e1001204.Epub 2012 Apr 10
7. Campbell NR, Brant R, Johansen H, Walker RL, Wielgosz A, Onysko J i sur. (2009). Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. Increase in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. Hypertension Vol.53:128-134
8. Clark H, Krum H, Hopper I (2014). Worsening renal function during renine-angiotensine-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. Eur J Hear Fail Vol.16: 41-48

9. Collucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB (2014). Prognosis of heart failure. UpToDate (pristupljeno 22.2.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
10. Colucci WS (2016). Approach to anemia in adults with heart failure. UpToDate (pristupljeno 24.3.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
11. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB (2016). Determining the etiology and severity of heart failure and cardiomyopathy. UpToDate (pristupljeno 17.2.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
12. Cooper LB, Mi X, Mentz RJ, Green JB, Anstrom KJ, Hernandez AF i sur. (2017). Management of newly treated diabetes in Medicare beneficiaries with and without heart failure. Clin Cardiol Vol.40: 38-45
13. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW (2003). Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation Vol.107: 223
14. Fisher KA, Stefan MS, Darling C, Lessard D, Goldberg RJ (2015). Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: the Worcester Heart Failure Study. Chest Vol.147:637-645

Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)“ Eur Heart J Vol.34:2159-2219
15. Gavazzi A, De Maria R, Manzoli L, Bocconcelli P, Di Leonardo A, Frigerio M i sur. (2015.) Palliative needs for heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: Results of a multicenter observational registry. Int J Cardiol Vol.184: 552-558
16. Gilbert RE, Krum H (2015). Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. Lancet Vol 385: 2107-2117

17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention-2017 Report (2017). Dostupno na: <http://www.goldcopd.org>
18. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T (2010). Interventions uses to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Cochrane Database Syst.Rev.3: CD005182
19. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C (2013). Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. European Heart Journal Vol.34(36): 2795-2807
20. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA i sur. (2014). KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of CKD. American Journal of Kidney Diseases Vol.63: 713-735
21. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W et al.(2016). Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Heart Fail 2016. Jan28.doi: 10.1002/ejhf.473 (Epub ahead of print)
22. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P.(2013). Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. European Heart Journal Vol 34: 816-824
23. Katić M, Švab I i sur. (2013). Obiteljska medicina. Zagreb, Naklada Alfa
24. Katseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C i sur. (2016). „EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology Survey on the lifestyle, risk factors and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries“ Eur J Prev Cardiol Vol.23: 636-648

25. Kemp CD, Conte JV (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol* Vol. 21 (5): 365-371
26. Kiernan MS, Udelson JE, Sarnak M, Konstam M (2015). Cardiorenal syndrome: definition, prevalence, diagnosis and pathophysiology. UpToDate (pristupljeno 24.2.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
27. Kiernan MS, Udelson JE, Sarnak M, Konstam M (2015). Cardiorenal syndrome: prognosis and treatment. UpToDate (pristupljeno 24.2.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
28. Kubota Y, Asai K, Furuse E, Nakamura S, Murai K, Tsukada JT et al. (2015.) Impact of β -blockers selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulm* Vol.10: 515-523
29. Kupper N, Bonhof C, Westerhuis B, Widdershoven J, Denollet J (2016). Determinants of dyspnea in chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 22 (3): 201-209
30. Lindblad U, EK J, Eckner J, Larsson CA, Shan G, Rastam L (2012). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: rule of third sin the Skaraborg project. *Scand J Prim Health Care* Vol.30: 88-94
31. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS (2014.) Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP; mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardial* Vol.176: 611-617
32. Maggioni AP, Dahlstrom U, Flippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J i sur. (2013). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year-

- follow-up results of Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail
Vol.15: 808-817
33. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF i sur. (2008).
State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail
Vol.10: 824-839
34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M i sur. (2013).
2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task
Force for the management of arterial hypertension of the European Society of
Hypertension and of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013 Vol.34:
2159-2219
35. McDonald K, Wilkinson M (2016). Evolving use of natriuretic peptides as part of
strategies for heart failure prevention. Clinical Chemistry Vol.63(1): 66-72
36. Nesto RW (2015). Heart failure in diabetes mellitus. UpToDate (pristupljeno
16.3.2017.) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
37. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. (2001). Congestive heart failure in type
2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors. Diabetes Care Vol.24: 1614
38. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V i
sur. (2015). Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric
carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency.
European Heart Journal Vol.36: 657-668
39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS i sur.(2016).
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart
failure. European Heart Journal Vol. 37: 2129-2200

40. Potočnjak I, Bodrožić-Džakić T, Šmit I, Trbušić M, Milošević M, Degoricija V.
(2015). Gender associated differences in acute heart failure patients presenting to emergency department. *Acta Clin Croat* Vol.54: 257-265
41. Puente Maestu L, Calle M, Ortega-Gonzalez A, Fuster A, Gonzalez C, Marquez-Martin E i sur.(2014). GEMEPOC Group. Multicentric Study on the β -blocker use and relation with exacerbations in COPD. *Respir Med* Vol.108: 737-744
42. Rajadurai J, Tse HF, Wang CH, Yang NI, Zhou J, Sim D (2017). Understanding the epidemiology of heart failure to improve management practices. *Science direct*.
<http://www.sciencedirect.com>
43. Ramachandran SV, Wilson P (2016). Epidemiology and causes of heart failure.
UpToDate (pristupljeno 16.2.2017.) Dostupno na : <http://www.uptodate.com>
44. Rich MW (2016). SPRINT for heart failure. *J Card Fail* Vol.22: 97-98
45. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Mehta RL (2013). Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* Vol.182: 1-4 (Epub 2013, May13)
46. Silverberg DS, Wexler D, Blum M i sur. (2000). The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* Vol.35: 1737
47. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R i sur. (2013).
Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* Vol 368.: 1210-1219
48. Theander K, Hasselgren M, Luhr K, Eckerblad J, Unosson M, Karlsson J (2014).
Symptoms and impact of symptoms on function and health in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in primary health care. *Int J Chron Obstruct Pulm* Vol.9: 785-794

49. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A (2016). Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels- updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* Vol.34: 613-622
50. Van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD i sur. (2005). Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* Vol.112: 1743
51. Van Mourik Y, Moons KG, Bertens LC, Reitsma JB, Hoes AW, Rutten FH (2012). Triage of frail elderly with reduced exercise tolerance in primary care (TREE). A clustered randomized diagnostic study. *BMC Public Health* Vol.12:385
52. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH (2014). Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* Vol.16: 772-777
53. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R i sur. (2015.) Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc* Vol.16: 1-11
54. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008). *Interna medicina*. Zagreb, Naklada Ljevak
55. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Michel S, Bruder O, Remppis BA i sur. (2016). Usefulness of iron deficiency correction in management of patients with heart failure [(from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry]. *Am J Cardiol* Vol.118: 1875-1880. Epub 2016 Sept 15

56. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butter J, Casey DE, Drazner MH i sur. (2013).

ACCF/AHA Guidelines for the management of heart failure. Dostupno na:

<http://circ.ahajournals.org>

57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S i sur. (2015).

Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Engl J

Med Vol.373: 2117-2128

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Anela Martić

Datum rođenja: 6.2.1992.

Mjesto rođenja: Metković

Obrazovanje:

1998.-2006.- OŠ Stjepana Radića, Metković

2006.-2010.- Jezična gimnazija, Metković

2010.- upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Aktivnosti:

Od 2016. godine aktivni član Studentske sekcije za pedijatriju, u sklopu koje i držim prikaz slučaja na temu „Apertov sindrom“ pod mentorstvom dr.med.Sande Huljev-Frković.

Od 2016. godine demonstrator na Katedri za pedijatriju, KBC-a Zagreb.

Kongresi:

4/2015. godine pasivno sudjelovala na CROSS-u 11 (Croatian Student Summit) - tema „Infektivne bolesti“

12/2016. godine pasivno sudjelovala na Kongresu obiteljske medicine u Ljubljani

Ostalo:

Dobitnica dekanove nagrade za izvrstan uspjeh 2012.godine.

Aktivno se služim engleskim jezikom.

